

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. P. GAUTIER

Typhoïde et paratyphoïde chez l'enfant

Traitement par la chloromycétine

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Murray Robert CHARM

de

New York

Thèse N° 2434

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. P. GAUTIER

Typhoïde et paratyphoïde chez l'enfant

Traitement par la chloromycétine

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Murray Robert CHARM

de

New York

Thèse N° 2434



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2434

A. INTRODUCTION

La fièvre typhoïde est, comme on le sait, une maladie infectieuse spécifique, assez répandue dans nos climats, l'une des plus anciennes et des plus redoutables. Elle frappe surtout les enfants, les adolescents, les jeunes gens entre 5 et 30 ans.

C'est à la consommation d'eau, de boissons et d'aliments pollués qu'on doit attribuer l'infection. Chez l'enfant, la contagion directe s'observe parfois. La malpropreté de petits enfants favorise la contamination. Bien des malades éliminent des bacilles même durant leur convalescence (porteurs de germes). Les voies digestives constituent la principale porte d'entrée des microbes.

La maladie survient de préférence en automne entre les mois d'août et de novembre. Il existe aussi une prédisposition individuelle à la maladie et une première atteinte confère généralement (mais pas toujours) une immunité vis-à-vis d'une infection nouvelle.

Depuis une cinquantaine d'années, la contagion et la gravité de la fièvre typhoïde ont été sensiblement réduites grâce à une surveillance minutieuse des conditions sanitaires et par l'élaboration, durant la guerre 1914-1918, d'un vaccin antityphoïdique. Mais des manifestations sporadiques ne s'en produisent pas moins parfois et quelques épidémies ont éclaté ici et là. Dans certaines parties du monde, c'est encore un fléau terrible.

A Genève, la petite endémie de fièvre typhoïde ne s'est jamais complètement éteinte et a subi une recrudescence en 1951 et en 1955; en Suisse, la courbe de la morbidité a aussi présenté des sommets en 1945 et en 1954. (voir tableau)

	<u>Clinique Pédiatrie</u>	<u>Méd. I</u>	<u>Méd. II</u>	<u>Total Hôpital Genève</u>	<u>Suisse</u>
1945	2	8		10	345
1946	0	3		3	213
1947	0	3		3	258
1948	0	5		5	221
1949	0	1		1	199
1950	1	6	1	8	247
1951	2	7	5	14	174
1952	2	2	2	6	182
1953	1	2	3	6	249
1954	2	3	2	7	328
1955	7	3	7	17	284
1956	2	1	3	6	

* * * * *

B. THERAPEUTIQUE

I. Ancienne

Jusqu'à l'introduction de la chloromycétine, aucun remède n'avait réussi à juguler complètement le mal. La thérapeutique était essentiellement symptomatique; la médication qu'on avait préconisée n'a qu'un effet passager.

C'est le régime liquide - purées, soupes - associé à des mesures physiothérapeutiques - bains tièdes ou froids, enveloppements froids humides - qui constituait la base du traitement. On y ajoutait l'application de vessies de glace, l'administration de morphine, des injections de substances hémostatiques, des sédatifs ou des toniques, des laxatifs, etc.. La vaccinothérapie et la sérothérapie jouaient un rôle assez important mais inefficace. La situation changea complètement par l'introduction de la chloromycétine en thérapeutique (1947).

II. Chloromycétine

On sait que c'est un antibiotique tiré d'une moisissure du genre streptomyces. Le spécimen d'où Burkholder isola la moisissure-mère de la chloromycétine provenait d'une région du Vénézuéla. Des études préliminaires sur cet extrait furent faites dans les laboratoires Parke Davies & Co, et l'on se rendit vite compte que cet antibiotique avait un très vaste champ d'action.

C'est en Bolivie, au cours d'une épidémie de typhus exanthématique, qu'on entreprit les premières expériences cliniques sur la chloromycétine. Puis celle-ci fut essayée dans la fièvre typhoïde; les résultats spectaculaires obtenus chez l'animal incitèrent les médecins à l'administrer à des malades. Les succès dépassèrent toute attente. La chloromycétine permet de raccourcir la durée de l'affection de 3 - 4 semaines à quelques jours. La température tombe très rapidement et les symptômes, en particulier la stupeur caractéristique (typhos) et les troubles digestifs s'atténuent très vite dans la plupart des cas.

En ce qui concerne la posologie, on administre des doses de 0,050 gr/kg (Friedmann), de 1 gr. (Recknagel, Plaison), de 2 gr. (Flammer), de 3 - 4 gr. (Beckermann), de 2,5 - 3 gr. (Mattei) ou de 2 - 3 gr. (Longchamp) par jour.

Chez l'enfant, la dose est de 50 mgr/kilo, par jour en doses fractionnées.

Plusieurs auteurs préconisent une dose d'attaque de 0.050/kg (Sarrony) de 3 ou 4 gr. (Hill, Benhamon, Hanns), mais cette technique est repoussée par beaucoup d'autres.

La durée du traitement varie, selon les auteurs, entre 5-7 jours (Sacrez, Hanns) et 18-15 jours (Cavalotti), voire 10-30 jours (Dana).

La plupart des auteurs insistent sur la nécessité d'individualiser le traitement, soit comme posologie, soit comme durée (Blanke, Munera, Beckermann) et de commencer la médication très précocement.

Enfin, bien des médecins (Clément, John, Benavides, Buhlmann, etc.) conseillent d'administrer la chloromycétine de façon discontinue, en interrompant la cure au bout d'une semaine, pour la reprendre trois à cinq jours plus tard; ils ont vu des effets bien plus rapides, sûrs et durables grâce à ce procédé. Mentionnons aussi que, selon Friedmann, il est indiqué de ne donner la chloromycétine que dans les cas graves; les cas moyens et légers tendent naturellement à la guérison

et le coût élevé de la drogue rend l'emploi de l'antibiotique superflu dans ces formes.

Il est difficile d'apprécier à sa juste valeur l'influence exacte de la chloromycétine, car, en général, les patients reçoivent encore d'autres médicaments (voir plus loin).

La chloromycétine a une action non seulement symptomatique - antipyrétique, sédative - mais étiologique; elle agit sur les salmonelles qui disparaissent du sang et des selles; le test d'agglutination devient parfois négatif. Cependant plusieurs auteurs (Munera, Mollaret, Sacrez, etc.) notent que la copro - et l'hémoculture restent assez longtemps positives et que le titre de l'agglutination ne se modifie que lentement (Vorlaender); ils soulignent que la chloromycétine n'a pas d'action sur les porteurs de germes, dont la vésicule biliaire continue encore assez longtemps à héberger les bacilles. On attribue cette discordance entre l'action clinique et bactériologique au fait que l'antibiotique exercerait une action plutôt bactériostatique que bactéricide ou bactériolytique.

La chloromycétine peut provoquer des accidents plus ou moins fâcheux ou en favoriser l'éclosion.

Ainsi Hillemand a observé, après administration de l'antibiotique, des stomatites, des gastrites, des anovulvites papulo-vésiculaires, Mollaret une parotidite, Gray des urticaires et d'autres des dermatoses, Munera des érythèmes, Sarrony du prurit avec insomnie, des états d'angoisse et des douleurs épigastriques, Benhamou et Recknagel des troubles cardiovasculaires, Berlossy de l'albuminurie, Morin de la glomérulo-néphrite, des phlébites, des désordres psychonerveux. Mentionnons aussi le collapsus cardiaque relevé par plusieurs auteurs (Mollaret, Sédallion, Bertrand, Benhamou, Sarrony, Hengel), les encéphalites et psychoses signalées par Dana, Mollaret, Perreau et Signier, les agranulocytoses et l'anémie aplastique notées par la plupart des auteurs. Il se produit aussi parfois une perforation, une hémorragie intestinale avec phénomènes péritonéaux (Benhamou, Friedmann, Hatz). Janbon et Bertrand ont décrit un syndrome sympathique avec collapsus simulant une péritonite, et Boquerein des troubles digestifs légers ou graves, voire mortels.

Ces complications, plus ou moins fréquentes, peuvent être dues soit à l'action de la chloromycétine elle-même, soit à la fièvre typhoïde, soit enfin à une intoxication microbienne. Beaucoup d'auteurs les attribuent à une posologie trop élevée de l'antibiotique, qui provoquerait une lyse massive des bacilles d'Eberth avec libération

d'endotoxines microbiennes: ils conseillent, par suite, d'employer des doses modérées, de renoncer aux doses d'attaque élevées et de contrôler régulièrement l'état général et sanguin dès le commencement de la cure.

Les rechutes, que mentionnent bien des observateurs (Hanns, Mollaret, Ruhlmann, Cavalotti, Reilly, Lewthraite, Grasse, Briggs, Knust, Chaptal, etc.) peuvent durer aussi longtemps que la première crise et sont traitées comme celle-ci. Seul Smadel a vu trois accès successifs. Les récidives proviennent certainement de ce que les bacilles trouvent dans les voies biliaires des abris sûrs, d'où ils peuvent essaimer ensuite à nouveau. Selon Friedmann, les rechutes ne sont pas en connexion avec la posologie ou la durée du traitement, mais plutôt avec la précocité du traitement. Selon lui, plus on retarde l'administration de chloromycétine, moins les rechutes sont fréquentes.

La plupart des auteurs complètent le traitement par des médicaments adjuvants, par exemple par la cortisone et les hormones analogues (Ravina, Durant, Benhamou, Russo, Cavalotti, Angiono), de la méthionine (Benhamou), de l'auréomycine (Gaubert, Morin), de la streptomycine (Bertrand), des sulfamidés (Sacrez), des analeptiques et des infusions salées (Beckermann), des vaccins antityphiques (Clément, Laporte, Benhamou).

De l'avis de quelques cliniciens et expérimentateurs, la chloromycétine laisse encore à désirer comme médication curative de la typhoïde. Dans bien des cas les selles contiennent encore assez longtemps des bacilles typhiques. Un certain nombre de typhiques, bien que se remettant assez promptement de la maladie, continuent à héberger des microbes dans leur organisme, probablement dans la vésicule biliaire. Ils restent, de ce fait, une source d'infection et doivent être traités, quoique indemnes de tout symptôme apparent. D'autre part, si l'on cesse prématurément la thérapeutique, il se produit assez souvent des rechutes. On a même observé des cas de perforation et d'hémorragie intestinales chez des malades traités avec l'antibiotique.

Ajoutons enfin que des complications et des accidents - bénins ou graves, voire mortels - se produisent parfois et peuvent exiger une interruption ou un arrêt de traitement (voir plus loin).

Nous avons observé à la Clinique de Pédiatrie quelques cas de fièvre typhoïde et paratyphoïde, traités par la chloromycétine et nous proposons de les rapporter brièvement ici en étudiant particulièrement l'action thérapeutique et les effets secondaires de cet antibiotique.

C. Observations

Cas No 1. (Observation No 90146/55). Il s'agit d'un garçon de deux ans et trois mois. L'anamnèse familiale et personnelle est sans intérêt. Nous relevons seulement que deux ou trois semaines avant l'affection actuelle, qui semble remonter à un séjour en Italie (Legnana) où l'enfant se trouvait quinze jours auparavant, l'enfant a été soigné pour une méningite de nature indéterminée. Pendant trois jours il vomit, souffre de maux de ventre et de diarrhée ainsi que d'agitation et de fatigue. Il est envoyé à la clinique où l'on trouve une température de $38,3^{\circ}$, une hyperémie du pharynx et une hypertrophie des amygdales; l'enfant tousse passablement et présente les signes auscultatoires d'une légère bronchite, le foie est hypertrophié, la rate un peu agrandie, le colon discrètement météorisé, les selles abondantes, liquides et verdâtres. L'enfant au teint légèrement subictérique et couché en chien de fusil, ne présente cependant pas de prostration. La fièvre oscille entre $37,5$ et $40,3^{\circ}$, le pouls entre 100 et 124.

En attendant les résultats des examens de laboratoire, on met le petit patient à la diète liquide, on lui administre de la cibalgine, du carboguanicil et du tartrate de bismuth; puis de la pénicilline et de l'auroéomycine, enfin de la chloromycétine (deux fois par jour 150 mg. en suppositoires), soit 20 mgr/kilo.

L'examen du sang révèle une anémie de 3 à 4, puis de 2,7 millions d'érythrocytes, de 50 % d'hémoglobine et une leucocytose de 8700-7650. On décèle des bacilles d'Eberth dans le sang et les selles et, à partir de la seconde semaine, l'agglutination est positive à une dilution de 1/400.

Ajoutons que l'urée sanguine, le taux des protéides (surtout des albumines) et des électrolytes du sang sont abaissés, celui des globulines augmenté; il y a de l'albuminurie et de la cylindrurie. On trouve aussi des signes d'insuffisance hépatique.

L'état général s'aggrave, le petit patient est pâle, ictérique, prostré.

On donne toujours de la chloromycétine à raison de 300 mg. puis de 250 mg., on administre aussi de l'elcosine, de la tanalbine, des suppositoires de lobasine et de l'huile camphrée et l'on continue le régime liquide avec adjonction de Nesmida et d'Arobon.

C'est au bout de huit jours de traitement que la fièvre tombe en lysis à $36,7-37^{\circ}$ et que l'état général s'améliore sensi-

blement, la diarrhée, la prostration disparaissent; l'analyse des selles et le test d'agglutination deviennent négatifs. Cependant l'anémie se maintient, l'insuffisance hépatique, l'abaissement des albumines sanguines persistent. Malgré cela l'enfant, à la demande de son grand-père quitte la clinique au bout de quatre semaines de séjour dans un assez bon état général.

Cas No. 2. (Observation No 90509/55) Il s'agit d'un garçon de onze ans et huit mois... Son anamnèse révèle une atteinte de méningite lymphocytaire bénigne à huit ans et demi et des oreillons à 11 $\frac{1}{2}$ ans.

Depuis trois semaines, on constate un changement dans son état physique et psychique. L'enfant se plaint de céphalées, présente des diarrhées fréquentes, commence à vomir, devient nonchalant. Puis la température monte à 39-40° et le jeune malade est envoyé à la Clinique. On ignore ici la source de l'infection. Il n'y a pas eu de séjour à l'étranger.

A l'entrée on note un bon état de nutrition; il y a une petite ulcération au pilier antérieur gauche du pharynx avec hyperémie pharyngée et hypertrophie des amygdales; la langue est saburrale. Le quadrant supérieur droit présente quelques taches rosées. Le foie est impalpable, la rate augmentée de volume. La température oscille entre 39 et 40°.

Les examens de laboratoire révèlent de l'anémie (3.800.000 - 4.100.000 érythrocytes, 70-71 % némoglobine, index 0,81-0,86), de la leucopénie (4.150-4.800), de la neutropénie (28-36 %) et de la lymphocytose (54-61). Les albumines sanguines sont abaissées, les globulines augmentées; notons aussi une légère cylindrurie.

L'hémoculture démontre l'existence d'une infection typhique, mais il n'y a pas de salmonelles dans les selles. L'épreuve d'agglutination est positive à 1/100 pour l'Eberth.

Trois jours après l'entrée de l'enfant à la Clinique, on commence le traitement à la chloromycétine (4 fois, puis 6 fois par jour 250 mg.) soit 30-50 mgr/kilo. Au bout de cinq jours, la fièvre commence à baisser, la splénomégalie régresse (cependant on note à ce moment une légère hépatomégalie); les lésions bucco-pharyngées disparaissent.

On arrête le traitement au bout de douze jours, mais on continue à donner à l'enfant du guanicil.

Au bout de huit jours, la température recommence à

monter, il y a une rechute de la fièvre typhoïde, l'agglutination qui était devenue négative, redevient positive; rechute qu'on traite comme la première atteinte en ajoutant encore de l'elcosine et du bactisubtil à la chloromycétine. Cette récurrence dure neuf jours; l'état général s'améliore, mais une seconde rechute, avec nouvelle positivité de l'agglutination, se produit le 58^e jour de la maladie. On administre de l'elcosine, de l'achromycine (900 mg. par jour), mais sans succès; on pratique des transfusions sanguines. Cette troisième poussée dure 17 jours. L'enfant se remet peu à peu et quitte la clinique après un séjour de 102 jours.

A ce moment l'hémo- et la coproculture sont négatives. Il y a encore de l'anémie 3.850.000 érythrocytes, 74 % d'hémoglobine, index 0 97), de la neutropénie, de la lymphocytose et un trouble de l'électrophorèse.

Cas No 3. (Observation No 90531/55). Nous avons affaire à un garçon de onze ans. Il a eu la rougeole, la varicelle, la coqueluche et les oreillons et a présenté des convulsions à 2 ans lors de la poussée de ses dernières dents. Il a fait une réaction ganglionnaire au niveau du cou à l'âge de 10 ans.

Il y a dix jours la température a commencé à monter jusqu'à 37,5-38, puis à 39 et 40° et depuis une semaine l'enfant a de la diarrhée, des vomissements et de l'anorexie. Les selles sont liquides, verdâtres. On lui administre des suppositoires de cibalgine et des cachets de guanacil, puis une fois de la chloromycétine qui est rendue. Ajoutons que le jeune patient a des délires et des hallucinations.

Quant à la source probable de l'infection, l'enfant a bu de l'eau dans un puits en France.

A la Clinique où il est envoyé on constate qu'il est dans un état de nutrition médiocre mais non prostré. La rate dure, indolore dépasse de rebord costal de deux travers de doigts. Il y a de la tachycardie (environ 120), mais sans arythmie et du gargouillis dans la fosse iliaque gauche. Le signe de Lassègue est positif des deux côtés ainsi que le signe d'Amos. La séroagglutination au bacille d'Eberth est positive à 1/50, légèrement positive à 1/100. L'hémoculture révèle des salmonelles typhiques; la culture des selles est d'abord négative puis positive pour ce microbe.

Signalons encore l'anémie (3.600.000-3.360.000 érythrocytes, 58-70 % d'hémoglobine, index 080-1,06), la légère leucopénie initiale (4500-5000), la neutropénie (26-33) et la lymphocytose (50-51)

avec déviation à gauche tardive. Quant à l'électrophorèse, elle décèle une baisse du taux des albumines et une augmentation de celui des α et γ globulines.

Il y a de l'albuminurie et de la cylindrurie.

On institue un traitement à la chloromycétine à raison de 750 mg. par jour, puis 1 gr. c'est-à-dire 30, puis 40 mg/kilo. On donne aussi du bactisubtil, du bécozyme; on pratique des transfusions sanguines et on met le patient au régime.

La fièvre baisse, les symptômes régressent en une douzaine de jours, l'état général s'améliore et l'enfant est apyrétique à la fin de la seconde semaine.

Cependant il fait une rechute deux jours plus tard, mais sans que l'agglutination change (toujours à 1/100) rechute qu'on traite avec la chloromycétine additionnée de streptomycine (500 mg. per os et 500 mg. par voie intramusculaire); on administre aussi de la cibalgine, on pratique des transfusions et neuf jours après le début de cette récurrence, tout rentre dans l'ordre; le poids augmente, les bacilles ont disparu des selles, mais l'hémoculture reste positive. On continue cependant à administrer les deux antibiotiques.

Une nouvelle rechute se produit le 47^e jour de la maladie. La fièvre remonte jusqu'à 40° et reste élevée pendant quelques jours malgré l'administration d'acromycine (900 mg.) et d'elcosine. On note également une poussée de pharyngite. L'hémoculture reste positive.

Cette rechute dure environ quinze jours, au bout desquels la température baisse, les symptômes régressent. Cependant la coproculture révèle encore des bacilles d'Eberth. L'agglutination est négative pour ce microbe.

On continue encore à donner l'elcosine et l'acromycine pendant huit jours. Enfin les bacilles disparaissent des selles, l'état général s'améliore et l'enfant peut quitter la clinique après un séjour de trois mois.

A ce moment, il persiste une anémie à 3.900.000 érythrocytes, 75 % d'hémoglobine et une légère lymphocytose.

Cas No 4. (Observation No 4110/56) C'est un garçon de 14 ans 4 mois. Il a eu les maladies d'enfance et depuis 18 jours souffre de renvois fréquents, sans vomissements; il est constipé. Puis la fièvre monte à 40°, le malade souffre de céphalées et de douleurs abdominales. La température oscille entre 37 et 39°. Il y a de la somnolence.

On trouve chez ce garçon une langue saburrale, de la pharyngite, de la splénomégalie. L'enfant est asthénique et abattu.

L'hémo- et la coproculture sont négatives, mais l'agglutination au bacille d'Eberth est positive à $1/400$.

Ajoutons que l'enfant a été en contact avec son frère cadet atteint de fièvre typhoïde (à Neuchâtel). La famille est venue de Casablanca par Marseille un mois avant sa maladie. Il est curieux de noter que cet enfant a vécu des années en Afrique du Nord et a attendu de venir en Suisse pour y contracter la typhoïde.

On donne de la chloromycétine, 40 mg/kilo, qui amène une défervescence rapide en trois jours. Les symptômes - sauf la céphalée - disparaissent et l'enfant quitte la clinique après 26 jours.

Les hémo- et coproculture sont toujours restées négatives.

L'agglutination n'a été faite qu'une fois.

Cas No 5. (Observation No 90425/54) C'est une fillette de quinze mois qui fait une poussée fébrile à $39-41^{\circ}$ avec anorexie et diarrhée. Elle n'a pas quitté la Suisse.

A l'entrée, on trouve un abdomen un peu ballonné et des signes auscultatoires de bronchopneumonie; il y a également de la pharyngite

L'examen des selles révèle la présence de salmonelles paratyphiques B. L'agglutination pour para B est positive à $1/400$.

On lui donne de la chloromycétine (25 mg/kilo) et de la cibalgine.

La température baisse au bout de quatre jours; l'enfant est afebrile et les symptômes s'amendent au bout d'une semaine. Elle quitte la clinique après 17 jours, mais on y a encore des salmonelles dans les selles.

Cas No 6. (Observation No 90471/54) Cette fillette de six ans et cinq mois qui est atteinte de paratyphoïde B, comme le prouve le test d'agglutination à $1/200$; cependant, il n'y a pas de salmonelles dans les selles. La température oscille entre 39 et $39,5^{\circ}$. Sous l'influence du traitement antibiotique, la fièvre tombe et l'état général s'amende en 10 jours. L'agglutination devient aussi négative.

Cas No 7. (Observation No 90026) Ce garçon de 14 ans a été contaminé de la fièvre paratyphoïde B durant ses vacances de Noël, on a pas d'indication d'un séjour à l'étranger. L'état général s'aggrave, la température monte à 39-40°.

Il a une langue saburrale, de la spléno- et de l'hépatomégalie.

On ne trouve pas de salmonelles à l'hémo- et à la coproculture, mais l'épreuve d'agglutination est positive à $1/2500$ et à l'Eberth à $1/640$ à deux reprises.

On lui donne de la chloromycétine, (750 mgr/jour = 25 mgr/kilo), la température descend en huit jours à 37-38°, l'état général s'améliore. L'agglutination est à $1/200$ pour Para B, négative pour Eberth. L'enfant part au bout de 17 jours, guéri.

Cas No 8. (Observation No 90361/55) Chez cette fillette de cinq ans et neuf mois, il y a de l'ascandiose et une fièvre paratyphoïde B - contractée au bout de quelques jours après consommation de yogourth en Savoie. L'enfant vomit et sa température est à 40°; Celle-ci résiste au traitement antithermique.

On trouve une langue saburrale, un abdomen météorisé, de l'hépatomégalie.

Il y a des salmonelles paratyphiques B dans les selles et dans le sang et l'agglutination est positive à $1/3200$.

On donne de la chloromycétine (400 mg., puis 600 mg. par jour = 20 puis 30 mg/kilo), la température tombe lentement et c'est seulement après 15 jours que l'enfant est afebrile, reprend des forces et se sent mieux; cependant l'augmentation de la vitesse de sédimentation et l'hépatomégalie se maintiennent encore et l'agglutination reste positive à $1/6400$. Malgré cela, la fillette quitte la clinique au bout de 5 semaines d'hospitalisation. (Il n'y a plus de salmonelles dans les selles).

Cas No 9. (Observation No 90423/55) C'est un garçon de six ans et 10 mois, atteint de paratyphus B (dont on ignore l'origine). Il n'y avait pas de séjour à l'étranger.

Il vomit, présente une fièvre de 39,5 à 40° et de la diarrhée. C'est à partir du 11e jour qu'on trouve des salmonelles dans les selles pendant une quinzaine de jours; l'épreuve d'agglutination, d'abord négative, devient ensuite positive à $1/400$.

On prescrit de la chloromycétine (500 mg. par jour = 25 mg./kilo); la température baisse un peu, mais les salmonelles persistent. On essaie alors de l'achromycine, puis de la streptomycine. La coproculture et l'agglutination deviennent négatives et la température redevient normale. L'enfant quitte la clinique après 7 semaines de séjour.

Cas No 10. (Observation No 90707/55) C'est une fillette de 13 ans, qui souffre de fièvre élevée (40°), de constipation et de diarrhée et de vomissements. Le traitement à l'auréomycine est sans effet. L'hémoculture au paratyphus B et l'agglutination aux salmonelles à $1/400$ (ainsi que les taches rosées) permettent de poser le diagnostic. Ajoutons qu'elle n'a pas quitté la Suisse.

On donne pendant 17 jours de la chloromycétine à raison de 1500 mg par jour = 40 mg/kilo ainsi que du Bactisubtil, du Redoxon.

La défervescence est rapide et tous les symptômes disparaissent en 10 jours. L'enfant sort guérie après 1 mois de séjour.

Cas No 11. (Observation No 90390/56) Cette fillette de 9 ans $1/2$ a contracté la paratyphoïde à Saint-Cergue. La température monte à $39-40,7^{\circ}$; l'enfant souffre de céphalée et d'anorexie. L'hémo- et la coproculture sont négatives, mais le test d'agglutination est positif à $1/2500$, pour la para B. Grâce au traitement par la chloromycétine (1 gr. par jour = 35 mg/kilo), la fièvre baisse très rapidement, l'état général s'améliore, l'agglutination reste encore positive durant quelque temps. L'enfant est guérie et part au bout de 26 jours d'hospitalisation.

* * *

D. Discussion

Ces onze cas de fièvre typhoïde et paratyphoïde sont assez intéressants et soulèvent certains problèmes cliniques, nosologiques et thérapeutiques.

Dans la plupart des cas, on ignore la source de l'infection; parfois elle semble contractée à l'étranger, mais le plus souvent en Suisse.

La typhoïde de nos quatre jeunes malades a présenté des caractères cliniques typiques: début insidieux et signes prodromaux

(malaises, nausées, vomissements, céphalées, etc.), la fièvre augmentant progressivement jusqu'à 40° et s'accompagnant parfois de délires, parfois aussi de prostration (typhos) et toujours de diarrhées verdâtres. Notons aussi que chez deux de nos malades (cas 1 et 2) l'anamnèse signale une méningite bénigne précédant de quelque temps l'infection éberthienne. Tous nos jeunes sujets étaient aussi atteints d'angine, de pharyngite. La rate était toujours augmentée de volume.

Les signes de laboratoire caractéristiques ont confirmé le diagnostic.

L'hémoculture a révélé des salmonelles chez huit patients; la coproculture est positive chez six d'entre eux (cas 1, 3, 5, 6, 8, 9); quant à l'épreuve d'agglutination, elle réussit chez tous.

Relevons aussi l'anémie (2,7 millions dans le cas 1; 50-70 % d'hémoglobine), une peucopénie légère chez les patients 2 et 3 (4000-5000), avec lamphycytose. Il faut souligner ici que les salmonelloses s'accompagnent chez l'enfant aussi souvent d'une augmentation que d'une diminution de leucocytes. Notons enfin chez tous un peu d'albuminurie et de cylindrurie, une diminution du taux des albumines et une augmentation notable de celui des globulines (surtout α et γ) signes classiques d'inflammation. Signalons enfin l'atteinte hépatique du premier et du troisième sujet et l'irritation méningée du troisième.

L'évolution de la maladie a été relativement rapide, grâce surtout au traitement (voir plus loin), mais deux de nos patients ont fait des rechutes qui ont beaucoup retardé la guérison (90 et 102 jours d'hospitalisation).

Considérons la thérapeutique.

Tous nos malades ont été soumis à des cures de chloromycétine. Nous y reviendrons un peu plus loin. Outre ce médicament on a administré du carboguanicil, de l'elcosine, de la cibalgine, de la tanalbine et d'autres antibiotiques (pénicilline, auréomycine, bactisubtiline, streptomycine et acromycine), sans parler des transfusions sanguines et du régime.

Les patients ont assez favorablement réagi à ces médications. La fièvre a baissé et l'état général et digestif s'est amendé au bout de 4, 5, 8 ou 12 jours. Certes cela représente un progrès notable en comparaison avec les traitements d'autrefois qui n'empêchaient pas la fièvre et l'état général typhique de se maintenir pendant trois ou quatre semaines. Cependant, si l'on consulte la littérature récente sur le traitement médicamenteux de la fièvre typhoïde, on est surpris

de constater que, malgré l'administration de doses suffisantes de chloromycétine et d'autres remèdes, l'amélioration de s'est manifestée qu'après 8-12 jours, alors que certains auteurs signalent avec la chloromycétine seule une défervescence beaucoup plus rapide (1-2-3 jours). (Mollaret, Munera, Gaubert, Marie, etc.).

Un autre fait intéressant dans notre série, ce sont les rechutes (2 cas). Celles-ci se sont produites trois à huit jours après la baisse de la température, et chacun de nos deux malades a fait deux récides successives. Celles-ci durèrent assez longtemps (9, 15, 17 jours) et ne cédèrent, comme la première atteinte, qu'à un traitement énergique et assez prolongé.

On peut se demander quelle est la cause des rechutes dans les cas 2 et 3. Deux possibilités peuvent être évoquées, qui ne s'excluent pas entièrement. Il est probable comme nous l'avons dit, que des salmonelles survivent dans les voies biliaires et autres recoins. Il est possible aussi que l'administration d'antibiotiques, en faisant baisser le taux d'agglutination, favorise aussi les rechutes en empêchant une immunisation suffisante. En réalité, nous pensons que les deux phénomènes doivent s'additionner pour qu'il y ait rechute, car la seule baisse du taux d'agglutination qui pourrait expliquer une récidive lors d'une nouvelle contamination, est insuffisante pour provoquer une rechute immédiate. En effet, la plupart des cas traités ne présente pas de rechute; pour qu'elle ait lieu, il faut probablement une réinfection à partir des bacilles réfugiés dans la vésicule biliaire.

Enfin une dernière particularité mérite d'être relevée ici: c'est le fait que lors de la "guérison" définitive, de la sortie de la clinique, l'anémie, la lymphocytose, les troubles de l'électrophorèse persistent encore; chez notre premier patient, il y avait également, à la sortie de clinique, des signes d'insuffisance hépatique.

En ce qui concerne la posologie de la chloromycétine, on a administré aux trois typhiques (cas 1, 2 et 3), 300 mg., resp. 1-1,5 gr. et 0,75-1 gr. par jour en doses fractionnées de 100 à 200-300 mg. Dans les cas de paratyphus B, les malades ont reçu 400, 500 mg., 1 ou 1,5 gr. par jour.

Quant à la durée du traitement, elle fut de six à huit jours en moyenne.

Il est difficile d'apprécier à sa juste valeur l'action exacte de la chloromycétine, car, comme nous l'avons dit, les patients ont été aussi traités par d'autres médicaments.

Cependant il est incontestable que c'est à cet antibiotique qu'est dû avant tout l'effet favorable de la cure: baisse rapide de la température et de la tachycardie, amélioration de l'état subjectif, disparition des troubles digestifs, reprise de l'appétit et du poids. Nous nous basons, pour l'affirmer, sur le fait que ce fut le seul médicament qui ait été administré de façon systématique et continue.

Un seul malade (cas No 8) a été réfractaire à la chloromycétine et il a fallu recourir à la streptomycine pour guérir la fillette.

En outre, l'amélioration des résultats de la copro- et de l'hémoculture et du test d'agglutination ne va pas toujours de pair avec la baisse de la température et la disparition des symptômes cliniques.

Souvent les salmonelles n'apparaissent qu'au bout de quelques jours et l'épreuve d'agglutination devient aussi positive après une semaine de maladie en moyenne; les bacilles persistent dans les selles et l'agglutination reste positive même après la défervescence.

Il y a aussi des cas où l'on n'a jamais pu déceler des salmonelles dans les selles.

En tout cas, les réactions biologiques répondent plus lentement à la chloromycétine.

Ajoutons que nous avons observé deux rechutes doubles (cas 2 et 3), tous deux des typhiques, qui ont été traités comme la première crise, ont également bien réagi à la thérapeutique, mais ont retardé la guérison (durée 90 et 102 jours).

Chez nos petits malades, la fièvre typhoïde s'accompagnait d'anémie anisocytémique, parfois de leucopénie, de lymphocytose et d'une altération de la protéïnémie (augmentation des globulines, diminution des albumines).

Le traitement par la chloromycétine influence-t-il ces anomalies sanguines ? il ne le semble pas.

En effet, rappelons que chez le premier malade l'anémie s'est maintenue, voire un peu aggravée pendant la cure, que la leucocytose a subi de légères fluctuations, que la lymphocytose s'est accentuée et que le taux des albumines et des globulines ne s'est guère modifié. Chez le second, le nombre des érythrocytes et le taux de l'hémoglobine ont un peu baissé, la leucocytose s'est modérément relevée et est revenue à la normale tandis que la lymphocytose s'est maintenue,

enfin l'albuminémie et la globulinémie n'ont pas subi de changements. Nous pouvons en dire autant des altérations sanguines de notre troisième patient.

La littérature ne mentionne guère des faits de ce genre.

Malgré cela il ne faut pas en sous-estimer l'importance symptomatique.

Si la chloromycétine agit assez promptement sur les salmonelles et augmente le pouvoir de résistance de l'organisme, elle n'influence que lentement l'anémie et n'intervient guère dans le chîmisme et la composition du sang.

D'autre part, les examens urinaires ont révélé chez les malades une légère albuminurie, de la cylindrurie et la présence de globules rouges et blancs témoignant d'une irritation et congestion des voies urinaires, irritation assez rebelle à la médication antibiotique.

Nous n'avons pas observé d'accidents importants chez nos malades. Nous ne saurions considérer comme tels les angines, les pharyngites dont ils ont souffert: ces infections préexistaient à l'éclosion de la typhoïde et à la cure de chloromycétine. Quant à l'insuffisance hépatique constatée chez deux de nos patients, elle ne semble pas devoir être mise sur le compte de l'antibiotique, car il y avait déjà une hépatomégalie dès le départ de l'affection. Les signes d'irritation méningée relevés chez notre troisième malade ont été trop discrets pour qu'on puisse parler de complication.

Conclusions

Nous avons étudié du point de vue clinique et thérapeutique 11 enfants dont l'âge oscille entre 15 mois à 14 ans, atteints de fièvre typhoïde et de paratyphoïde (confirmées par les examens de laboratoire) et soignés à la Clinique Infantile de Genève. Le traitement comprenait surtout l'administration de chloromycétine (20 à 50 mg/kilo par jour) pendant huit à dix jours, et en outre, occasionnellement, d'autres antibiotiques, des sulfamidés, des sédatifs, des analgésiques, des antipyrétiques et des antidiarrhéiques.

L'affection a relativement bien réagi à cette thérapeutique et au bout de huit à douze jours, la fièvre et les principaux troubles subjectifs et digestifs ont disparu. Cependant, deux des patients ont fait des rechutes, qui cédèrent également à la même médication ou à des traitement par d'autres antibiotiques. La maladie a duré

un mois, resp. 90, 102 et 26 jours (pour la typhoïde).

Soulignons aussi que la chloromycétine n'a agi qu'après un délai relativement long, qu'elle a toujours été bien supportée et n'a jamais provoqué de complications.

Cependant, l'anémie, la lymphocytose et les altérations de la protéinémie, les salmonelles du sang et de l'intestin, ainsi que le taux des anticorps (agglutination) n'ont pas réagi aussi promptement à la médication. Nous pouvons attribuer ce manque d'action de l'antibiotique et les récidives au fait que celui-ci exerce avant tout une action bactériostatique; il arrête la multiplication des germes morbides, mais ne les tue pas. La chloromycétine ne semble pas exercer d'action directe sur le pouvoir défensif de l'organisme. Elle coupe l'infection surtout au début de la maladie, mais a, comme dit Matteucci, une action "plutôt suppressive que curative". Même si les symptômes apparents, violents, disparaissent, l'affection semble devoir suivre son évolution normale et le médicament devrait être administré aussi longtemps que dure habituellement une typhoïde, car, si l'on arrêta trop tôt le traitement, des rechutes seraient à craindre. Celles-ci surviennent d'ailleurs assez souvent et le meilleur préventif semble être, comme le notent la plupart des auteurs, une médication, aussi tardive que possible, pas nécessairement intense: des doses trop élevées risquent de provoquer une toxémie violente par une bactériolyse massive. Parfois un traitement discontinu est plus efficace qu'une cure ininterrompue.

En résumé, nos cas de fièvre typhoïde et de paratyphoïde nous semblent intéressants d'une part à cause des rechutes relativement fréquentes, de la bonne tolérance à la chloromycétine et de la bénignité relative de la maladie. Ils montrent d'autre part que le traitement à la chloromycétine, tout en raccourcissant la durée de l'affection et en faisant disparaître les symptômes cliniques et bactériologiques de l'infection, n'empêche pas les récidives et n'intervient pas dans les mécanismes intimes de défense de l'organisme.

B I B L I O G R A P H I E

- ANGIONI G.- Sull'impiego del metacortandracin in associazione al cloramfenicolo nella cura delle febbri Tifoidi.- Minerva med. 1955, 46, 1736-1741.
- BECKERMANN F. und OTTO G.- Über eine Typhusepidemie mit 156 Erkrankungen, vorwiegend behandelt mit Chloromycetin.- Deutsche med. Wschr. 1951, 76, 466-470.
- BENHAMOU E.- 100 cas de fièvre typhoïde traités par la chloromycétine.- Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 219.
- BENHAMOU E., DESTAING F., ALBOU E., DALEY G. et GROGUER P.- Les aspects cliniques de la fièvre typhoïde traitée par la chloromycétine.- Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 219-223.
- BENHAMOU E., DESTAING F. et SORREL A.- La conduite thérapeutique dans la fièvre typhoïde traitée par la chloromycétine.- Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 232-235.
- BENHAMOU E. et DESTAING F.- A propos de 50 nouveaux cas de fièvre typhoïde traités par la Chloromycétine.- Rev. Med. Chir. France Outre-Mer, 1950, 37, 103-111.
- BENHAMOU E., DESTAING F. et SORREL A.- Remarques générales sur 300 cas de fièvres typhoïdes traitées par la chloromycétine et les médications associées.- Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 4107-4108.
- BERTRAND J.- Le traitement par la chloromycétine des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes non compliquées.- Concours méd. 1953, 75, 837-844.
- BLANKE K.F.- Beitrag zur Chloromycetin (Chloramphenicol) Behandlung des Typhus und Paratyphus.- Münch. med. Wschr. 1953, 95, 197-199.
- BRIGGS J.- Relapse in typhoid fever after treatment with chloromycetin.- Lancet 1950, 258, 115-116.
- CAVALOTTI A.M.- La Therapie antitiflica con cloramfenicolo sotto la critica di due anni di esperienza.- Minerva med. 1952, 43, 1006-1010.

- CHAPTAL J., BRUNEL D. et JEAN R.- A propos des communications du Pr. Sorel et du Pr. Janbon, sur le traitement des infections typhoïdiques de l'enfant par la chloromycétine.- Arch. franç. Péd. 1950, 7, 747-750.
- CLEMENT R.- Traitement de la fièvre typhoïde et des salmonelloses de l'enfant.- Presse méd. 1953, 61, 409.
- DANA R., SEBAG A., BORSONI G. et ZIRAH P.- Trente cas de fièvre typhoïde de l'enfant. Le traitement par la chloromycétine et par les autres antibiotiques. Incidents, accidents, incidences pathogéniques.- Sem. Hôp. Paris 1952, 28, 2519-2522.
- DURAND P. et RENOUX G.- Traitement de la fièvre typhoïde par la cortisone associée aux antibiotiques - 60 observations.- Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 2555-2559.
- FLAMMER I. und FLEISCH A.- Besonderheiten einer Typhus abdominalis-Epidemie mit Chloromycetinbehandlung.- Schweiz. med. Wschr. 1954, 84, 1144-11447.
- FRIEDMAN A.- An Evaluation of chloramphenicol therapy in typhoid fever in children.- Pediatrics, 1954, 14, 28-37.
- GAUBERT Y., BENAZET F., MIGEON A. et SOHIER R.- Remarques sur le traitement de la fièvre typhoïde d'après 149 cas au cours d'une même épidémie.- B.M. Soc. méd. Hôp. Paris, 1955, 71, 431-438.
- GRAY J.- Observations on chloramphenicol (chloromycetin).- Lancet, 1950, 258, 150-156.
- HANNS A., ROUILLARD J.M. et SCHRECKENBERGER F.- Le traitement par la chloromycétine au cours de la récente épidémie de paratyphoïde B.- Strasbourg méd. 1951, 2, 222-226.
- HATZ F.- Chloromycetin als Therapeuticum bei Typhus abdominalis und Paratyphus im Kindesalter.- Ann. Paed. 1950, 175, 121-134.
- HILL, C.F., ARMSTRONG J.V., Mc DONALD C.K. et ALLOTT E.N.- The treatment of typhoid fever with chloramphenicol.- Lancet, 1950, 259, 802-804.
- JOHN A.T. et VINAYAGAM V.S.- Effect of interrupted course of chloramphenicol on relapse rate in typhoid fever.- Lancet, 1952, 263, 757-759.

- LAPORTE A.- Le traitement actuel des maladies typhoïdes.-
Rev. Praticien 1953, 3, 1511-1516.
- LAPORTE A., FRITEL D., RICOREAU G., et BETOURNE C.- Le problème des
rechutes dans les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes
traitées par la chloromycétine.- Presse méd., 1950,
58, 989-990.
- LEWTHWAITE R.- Chloromycetin in the treatment of typhus and typhoid.-
Proc. Roy. Soc. Med., 1950, 43, 762-765.
- LONGCHAMPT J. et CARBONEL J.- Sur une statistique de 140 cas de fièvre
typho-paratyphique traitée par la chloromycétine.-
B.M. Soc. méd. Hôp. Paris, 1950, 66, 1248-1252.
- MARIE J., SERINGE P., SEE G. et MARLAND P.- Note sur 40 cas de fièvre
typhoïde ou paratyphoïde de l'enfant traités et guéris
par la chloromycétine.- Sem. Hôp. Paris, 1951, 27,
630-635.
- MOLLARET P., REILLY J., BASTIN, R. et TOURNIER P.- Accidents du trai-
tement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes par le
chloramphénicol (chloromycétine). (A propos d'une
première statistique de 100 cas).- B.M. Soc. méd. Hôp.
Paris, 1950, 66, 85-96.
- MUNERA M.- Chloromycétine et fièvres T.A.B. Accidents.- Algérie
méd. 1950, 54, 421-427.
- RAVINA A.- Faut-il adjoindre la cortisone à la chloromycétine
dans le traitement de la fièvre typhoïde ? - Presse
méd. 1951, 59, 1518.
- RECKNAGEL K. und SCHOPF K.- Erfahrungen mit Chloromycetin bei der
Behandlung des Typhus abdominalis.- Deutsche méd.
Wtschr. 1951, 76, 1309-1310.
- REILLY J., COMPAGNON A., TOURNIER P. et Du BUIT H.- La prévention et
le traitement des accidents observés chez les typhi-
ques après administration de chloromycétine. Etude
expérimentale et déductions thérapeutiques.-
Ann. Méd., 1954, 55, 5-34.
- REILLY W.A. et HARREL J.A.- Typhoid fever in 14 children treated with
chloramphenicol.- J. Ped., 1950, 36, 440-442.

- RUSSO G.- L'associazione cloramphenicole-prednisone nel Trattamento dell'infezione Tifoidea.- Minerva med., 11 av. 1956, 47, No 29, 1074-1076.
- SACREZ R., BEYER P., et LAUSECKER C.- Traitement de la fièvre typhoïde de l'enfant par la chloromycétine.- Strasbourg méd., 1950, 110, 99-105.
- SARROUY C. et GILLOT F.- Traitement de la fièvre typhoïde chez les enfants par la chloromycétine.- Algérie méd., 1950, 98-101.
- SMADEL J., WOODWARD T. et BAILLEY C.- Relation of relapse in typhoid to duration of chloramphenicol therapy.- J.A.M.A., 1949, 141, 129.
- VORLAENDER K.O., OBERHOFFER G. und WESSELS G.- Zur Chloramphenicol behandlung Typhözen Erkrankungen.- Deutsche med. Wschr. 1955, 80, 777-782.

